Münster 1937 No 100 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Ueber das Zusammenwirken von Schlafmitteln mit Pyramidon.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Vorgelegt von

Walter Niggeschmidt, Zahnarzt

aus Dortmund-Marten

1935.

Druck: Th. Böhmer, Dortmund-Marten.

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.).

Über das Zusammenwirken von Antipyreticis mit Schlafmitteln haben unter der Leitung Bürgis seine Schüler Lomonosow [1]) und Herzenberg [2]) gearbeitet. Im Sinne der Bürgi'schen Ansichten über das Zusammenwirken von Arzneimitteln fanden sie eine Verstärkung der narkotischen Wirkung; sie sprechen daher von dem narkotischen Charakter der Antipyretika. Ganz im Gegensatz dazu stehen die Angaben Starkensteins [3]), die später von Löwe und seinen Mitarbeitern [4]) voll bestätigt wurden und aus denen mit Sicherheit ein Antagonismus zwischen Pyramidon und Barbitursäuren hervorgeht. Nach Starkenstein und Löwe besteht eine gegenseitige Entgiftung, und ferner wirkt der erregende Anteil der Pyramidonwirkung gegen die schlafmachende Wirkung der Barbitursäuren. Nur bei der schmerzstillenden Wirkung schließt Starkenstein aus Tierversuchen auf eine Verstärkung des Pyramidons durch die Barbitursäuren. Wie später Pohle und Spiekermann [5]) gleichfalls im Tierversuch feststellten, entspricht die schmerzstillende Wirkung bestenfalls der Wirkungsstärke des Pyramidonanteils. Sie fanden also keine Potenzierung.

Inzwischen sind von Zeppenfeld[6]) mit der in diesem Institut üblichen Methode von Heinroth in der Umgestaltung von Stolle, die an gesunden Menschen zahlenmäßige Vergleiche schmerzstillender Wirkungen ermöglicht, Gemische verschiedener Barbitursäuren mit Aspirin und Antipyrin untersucht worden. Unter den Barbitursäuren war in den verwandten Gabengrößen nur das Luminal deutlich analgetisch wirksam, von geringer Wirkung das Phanodorm, während Veronal und Pernocton an sich unwirksam waren. Aspirin und Antipyrin wurden in Dosen gegeben, die deutlich Schmerzherabsetzung hervorrufen. Die Ergebnisse nach Darreichung der Gemische waren ganz eindeutig. In allen Kombinationen war die schmerzstillende Wirkung der Gemische ganz wesentlich geringer, als bei einer Addition der Wirkungen zu erwarten war. Am auffallendsten war das Ergebnis bei der Mischung von dem an sich schmerzstillenden Luminal

---

[1]) Lomonosow: Z. f. exp. Path u. Therap. 1911, Bd. 8, S. 566.

[2]) Herzenberg: ebenda S. 576.

[3]) Starkenstein: Therap. 1921, S. 629.

[4]) Löwe und Mitarbeiter: Arch. f. exp. Path u. Pharm. 1926, Bd. 114 S. 313 u. 327.

[5]) Pohle u. Spiekermann: ebenda 1931, Bd. 162, S. 685.

[6]) Zeppenfeld: Dissertation Münster 1935.

mit den Antipyreticis. Hier blieb die Wirkung der Gemische erheblich hinter den Einzelwirkungen jedes der beiden Paarlinge zurück. Es besteht also auch bei der schmerzstillenden Wirkung ein Antagonismus zwischen den Barbitursäuren und Antipyreticis, der bei den einzelnen Barbitursäuren verschieden stark ausgeprägt ist ebenso, wie nach den vorliegenden Untersuchungen eine gegenseitige Herabsetzung der Toxizität und der schlafmachenden Wirkung vorliegt.

Offenbar nehmen aber die Barbitursäuren eine Sonderstellung unter den Schlafmitteln ein. Oben wurde bereits auf die Untersuchungen der Bürgi'schen Schule hingewiesen, nach denen die Antipyretika bei einigen Schlafmitteln sogar zu einer Verstärkung der hypnotischen Wirkung führen. In ausführlichen Untersuchungen über die Potenzierung des Narkoseeffektes berichtet Sture Nyborg[1]) über die „steigernde Einwirkung des Pyramidons auf den Bromulareffekt." Er findet eine beträchtliche Verlängerung der Schlafzeit einer bestimmten Bromuralgabe bei Zusatz von Pyramidon. Im Anschluss an Nyborg's Feststellung untersuchte Strangmeyer[2]) an Kaninchen, ob auch die Wirkung von Abasin und Adalin durch Pyramidon und Antipyrin und die Wirkung von Bromural auch durch Antipyrin verstärkt wird. In voller Bestätigung des Befundes Nyborgs konnte er zeigen, daß bei peroraler Darreichung der Gemenge an sich unterschwellige Gabengrößen der Schlafmittel durch die beiden Antipyretika voll wirksam wurden, und daß eben gerade wirksame Schlafmittelgaben in ihrer hypnotischen Wirkung sehr erheblich verstärkt wurden.

Nach allem, was über das Zusammenwirken von Schlafmitteln und Antipyreticis bekannt ist, darf also die Bürgi'sche Regel, nach der eine Potenzierung der Schmerzstillung der Antipyretika durch Schlafmittelzusatz oder der Schlafmittelwirkung durch Antipyretika zu erwarten war, nicht verallgemeinert werden. Die Barbitursäuren und die Antipyretika zeigen einen wechselseitigen Antagonismus, der sich in der toxischen Wirkung vor allem auf die Atmung, in der schlafmachenden und in der schmerzstillenden Wirkung äußert. Andere Schlafmittel dagegen, die sich vom Alkohol oder Harnstoff ableiten, werden in ihrer hypnotischen Wirkung durch Antipyretika verstärkt. Wie sich diese letztere Kombination bei der Schmerzstillung verhält, ist noch nicht untersucht. Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, mit der Methode Stolles die schmerzstillende Wirkung von Gemischen der verschiedenen Gruppen von Schlafmitteln mit Pyramidon zu untersuchen.

[1]) Sture Nyborg: Svenska Läkartidningen, 1926, Nr. 24.

[2]) Strangmeyer: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Für die Methodik kann auf die Arbeit Werner Muellers[1]) verwiesen werden. Die Zahlen der vorliegenden Tabellen geben die Skalenablesung eines kreisförmig angeordneten Widerstandes mit Schleifkontakt, der bei der Stellung 0 ganz in den sekundären Stromkreis eines Induktionapparates eingeschaltet war und durch Drehung des Kontaktes soweit ausgeschaltet wurde, bis die Stromstärke ausreichte, um bei bestimmter bei Stolle und Mueller genau beschriebener Versuchsanordnung am Zahn Schmerz auszulösen.

1 Skalenteil des verwandten Widerstandes entspricht einem Spannungszuwachs von 0,8 Volt. Es standen 5 Versuchspersonen zur Verfügung; in jedem Versuch wurden die 12 oberen und unteren Schneide- und Eckzähne geprüft und für die Einzelbestimmung aus diesen 12 Ablesungszahlen der Durchschnitt genommen, der als Maß für die Empfindlichkeit im Einzelversuch dienen kann. Die Änderungen nach Einnahme eines Mittels, also die Differenz zwischen der höchsten Ablesungszahl und dem Normalversuch, gibt die Wirkung an der einzelnen Versuchsperson an. Bei den 5 Versuchspersonen zeigten die Ausschläge nur geringe Abweichungen, so daß der Durchschnitt aus 5 Versuchen ein brauchbares Maß für die Wirkungsstärke des untersuchten Mittels angibt.

[1]) W. Mueller: Inaugural-Diss., Münster 1935.

Versuchsreihe I.

In diesem Versuch wurde in Ergänzung der Feststellungen Zeppenfeld's, der nur Antipyrin und Aspirin untersucht hatte, das Verhalten des Pyramidons den Barbitursäuren gegenüber geprüft. Zunächst seien die Versuche mit Veronal und Pyramidon gegeben.

Versuchsreihe A.

Versuch 1.

Veronal 0,25 + Pyramidon 0,3 g.

Patient: Franz I, 23 J.; 2 Std. n. d. Frühstück

							Mittelwert	Differenz
Normal	x	5,6	2,3	3,4	2,1	5,6	3,17	—
	2,5	3,1	1,5	2,4	3,1	3,3		
n. 15 Min.	x	5,8	2,4	3,6	2,0	5,8	3,29	0,12
	2,4	3,3	1,6	2,4	3,3	3,6		
n. 30 Min.	x	5,9	2,6	3,7	2,3	6,0	3,48	0,31
	2,8	3,4	1,9	2,5	3,4	3,8		
n. 45 Min.	x	6,0	2,6	3,9	2,5	6,1	3,61	0,44
	2,9	3,6	2,0	2,6	3,6	3,9		
n. 60 Min.	x	6,2	2,7	3,9	2,6	6,2	3,68	**0,51**
	3,0	3,6	2,0	2,8	3,6	3,9		
n. 75 Min.	x	6,0	2,4	3,7	2,4	5,8	3,49	0,32
	2,8	3,4	1,8	2,8	3,6	3,7		
n. 90 Min.	x	5,8	2,3	3,5	2,2	5,7	3,31	0,14
	2,6	3,2	1,6	2,6	3,4	3,5		
n. 105 Min.	x	5,7	2,3	3,2	2,1	5,6	3,17	0,00
	2,4	3,1	1,5	2,4	3,2	3,4		

Versuchsreihe A.

Versuch 2.

Veronal 0,25 + Pyramidon 0,3

Patient: Julius K., 29 J.; $2^1/_2$ Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	6,5	5,9	4,5	4,9	6,5	5,1	3,96	—
	4,8	1,6	1,4	2,0	1,8	2,5		
n. 15 Min.	6,4	6,3	4,8	5,1	6,7	5,4	4,18	0,22
	4,9	1,8	1,6	2,3	1,9	3,0		
n. 30 Min.	6,8	6,7	5,2	5,4	7,1	5,6	4,52	0,56
	5,3	2,1	2,0	2,5	2,4	3,2		
n. 45 Min.	7,6	6,8	5,5	5,7	7,3	5,8	4,78	**0,82**
	5,5	2,3	2,1	2,8	2,6	3,4		
n. 60 Min.	7,5	6,4	5,3	5,4	7,0	5,6	4,61	0,65
	5,5	2,3	2,0	2,6	2,6	3,2		
n. 75 Min.	7,1	6,3	4,9	5,3	7,0	5,4	4,39	0,43
	5,1	2,0	2,0	2,2	2,4	3,0		
n. 90 Min.	6,7	6,1	4,6	5,1	6,8	5,1	4,14	0,18
	7,9	1,7	1,7	2,0	2,1	2,9		
n. 105 Min.	6,6	6,0	4,5	4,8	6,5	5,0	3,97	0,01
	4,8	1,6	1,5	2,0	1,8	2,5		

Versuchsreihe A.

Versuch 3.

Veronal 0.25 + Pyramidon 0,3.

Patient: Werner M., 26 J.; 3 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	x	x	4,2	2,5	x	5,9	3,63	—
	5,9	2,1	2,6	2,7	2,4	4,4		
n. 15 Min.	x	x	4,2	2,6	x	6,0	3,70	0,07
	5,9	2,3	2,6	2,6	2,5	4,6		
n. 30 Min.	x	x	4,5	2,7	x	6,2	3,90	0,27
	6,2	2,4	2,6	3,0	2,7	4,8		
n. 45 Min.	x	x	4,6	2,8	x	6,4	4,02	**0,39**
	6,4	2,4	2,8	3,1	2,9	4,8		
n. 60 Min.	x	x	4,5	2,7	x	6,4	3,87	0,24
	5,8	2,4	2,8	3,0	2,6	4,6		
n. 75 Min.	x	x	4,4	2,6	x	6,2	3,79	0,16
	6,1	2,3	2,6	2,9	2,6	4,4		
n. 90 Min.	x	x	4,0	2,5	x	6,0	3,63	0,00
	6,0	2,1	2,6	2,7	2,5	4,3		

Versuchsreihe A.

Versuch 4.

Veronal 0,25 + Pyramidon 0,3.

Patient: Walter N. 23 J.; 3 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	5,3	X	2,8	2,0	X	4,7	3,34	—
	5,0	3,9	2,2	1,3	2,7	3,5		
n. 15 Min.	5,8	X	3,2	1,8	X	4,9	3,49	0,15
	5,2	4,1	2,1	1,3	2,7	3,8		
n. 30 Min.	6,0	X	3,2	2,3	X	5,3	3,74	0,40
	5,5	4,2	2,6	1,4	2,9	4,0		
n. 45 Min.	6,2	X	3,4	2,5	X	5,5	3,99	0,65
	5,7	4,6	2,8	1,7	3,4	4,1		
n. 60 Min.	6,3	X	3,6	2,6	X	5,7	4,20	**0,86**
	5,8	4,8	3,0	2,2	3,6	4,4		
n. 75 Min.	6,0	X	3,4	2,4	X	5,3	3,89	0,55
	5,5	4,7	2,5	1,8	3,0	4,3		
n. 90 Min.	5,6	X	3,0	2,2	X	5,0	3,54	0,20
	5,2	4,2	2,3	1,3	2,9	3,7		
n. 105 Min.	5,4	X	2,8	2,0	x	4,8	3,36	0,02
	5,0	4,0	2,1	1,3	2,7	3,5		

Versuchsreihe A.

Versuch 5.

Veronal 0,25 + Pyramidon 0,3.

Patient: Erwin P., 25 J.; 4 Std. n. d. Frühstück.

							Mittelwert	Differenz
Normal	1,8	1,5	4,0	3,2	2,8	3,1	3,14	—
	X	3,1	4,9	4,5	1,3	4,3		
n. 15 Min.	1,9	1,7	4,1	3,6	3,1	3,6	3,36	0,22
	X	3,0	5,0	4,8	1,6	4,6		
n. 30 Min.	2,3	1,9	4,5	3,8	3,3	3,9	3,67	0,53
	X	3,5	5,4	5,3	1,8	4,7		
n. 45 Min.	2,4	2,1	4,7	3,9	3,7	4,1	3,88	**0,74**
	X	3,8	5,7	5,3	2,0	5,0		
n. 60 Min.	2,1	1,8	4,4	3,6	3,4	3,8	3,75	0,61
	X	3,9	6,0	5,5	2,0	4,8		
n. 75 Min.	1,8	1,7	4,4	3,4	2,9	3,4	3,52	0,38
	X	3,9	5,5	5,4	1,5	4,8		
n. 90 Min.	1,8	1,5	4,0	3,2	2,8	3,1	3,15	0,01
	X	3,1	5,0	4,6	1,3	4,3		

Die Wirkungsstärke des Pyramidons allein betrug im Durchschnitt 1,05. Die Kombinationsversuche mit Veronal bleiben in jedem Falle hinter dieser Wirkung zurück. Wir haben verschiedene Mischungsverhältnisse untersucht und dabei gefunden, daß, je größer die zugesetzte Veronalmenge ist, desto geringer die erreichte Herabsetzung der Empfindlichkeit ist. Bei Verabreichung von Veramon, das auf 0,3 g Pyramidon 0,1 g Veronal enthält, war die Wirkungsstärke im Durchschnitt 0,93, also der reinen Pyramidonwirkung nur wenig unterlegen; bei Zusatz von 0,2 g Veronal zu 0,3 g Pyramidon geht die Wirkungsstärke auf 0,66 herunter und wird das Verhältnis zugunsten des Veronals dadurch verschoben, daß nur 0,1 g Pyramidon gegeben wird, das für sich allein im Durchschnitt einen Schmerzstillungswert von 0,29 geben würde, so kommt es bei allen 5 Versuchspersonen eindeutig zu einer Verstärkung der Empfindlichkeit. Hier ist also die analgetische Wirkung des Pyramidons verkehrt worden.

Die folgende Tabelle gibt die Durchschnittszahlen:

Veronal 0,25			Pyramidon 0,3			Mischung von Veronal 0,25 u. Pyramidon 0,3		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
O'	O	O'	20'	1,05	126'	19'	0,66	100'

a^{+}_{-} = Eintritt der Wirkung; b = Maximum der Wirkung
c = Dauer der Wirkung.

In den folgenden Tabellen bedeuten:

Patient I = Franz I., 23 J.
Patient II = Julius K., 29 J.
Patient III = Werner M., 26 J.
Patient IV = Walter N., 23 J.
Patient V = Erwin P., 25 J.

1 = Mittelwert der einzelnen Zähne
2 = Differenz der einzelnen Zähne

Versuchsreihe B.

Veronal 0,25 + Pyramidon 0,1

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,68	—	4,52	—	4,26	—	2,73	—	4,25	—
15	3,47	—0,21	4,27	—0,25	3,88	—0,38	2,60	—0,13	4,09	—0,16
30	3,35	—0,33	4,07	—0,45	3,27	—0,99	2,48	—0,25	3,76	—0,49
45	3,06	—0,62	3,59	—0,93	3,07	—1,19	2,30	—0,43	3,55	—0,70
60	3,18	—0,50	3,87	—0,65	3,52	—0,74	2,17	—0,56	3,37	—0,88
75	3,25	—0,43	4,24	—0,28	3,82	—0,44	2,46	—0,27	3,15	—1,10
90	3,30	—0,38	4,41	—0,11	4,19	—0,07	2,60	—0,13	3,25	—1,00
105	3,39	—0,29	4,52	0,00	4,27	0,01	2,71	—0,02	3,47	—0,78
120	3,46	—0,22							3,90	—0,35
135	3,66	—0,02							4,23	—0,02
Zeit in Std. n. d. Frühstück	2		5		3		5		2	

Durchschnittszahlen:

Veronal 0,25			Pyramidon 0,1			Veronal 0,25 + Pyramidon 0,1		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
O'	O	O'	25'	0.29	75'	15'	—0,83	117'

Versuchsreihe C.

Pyramidon 0,3 + Luminal 0,1.

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	2,89	—	4,13	—	3,29	—	3,29	—	3,53	—
15	2,78	—0,11	3,99	—0,14	3,44	0,15	3,23	—0,06	3,51	—0,02
30	3,40	**0,51**	4,51	0,38	4,11	**0,82**	3,47	0,18	4,16	0,63
45	3,38	0,49	4,68	**0,55**	3,77	0,48	3,96	**0,67**	4,25	**0,72**
60	3,32	0,43	4,33	0,20	3,60	0,31	3,81	0,52	3,91	0,38
75	3,01	0,12	4.14	0,01	3,38	0,09	3,59	0,30	3,55	0,02
90	2,88	—0,01			3,27	—0,02	3,28	—0,01		
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		$3^3/_4$		2		3		3	

Durchschnittszahlen:

Luminal 0,1			Pyramidon 0,3			Pyramidon 0,3 + Luminal 0,1		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
40'	0,94	135'	20'	1,05	125'	25'	0,65	85'

Die Versuche mit Luminal und Pyramidon sind deswegen von besonderem Interesse, weil hier ein deutlich schmerzstillendes Schlafmittel mit einem ebenso wirksamen Antipyretikum gleichzeitig zur Wirkung kommt. Es wäre also mindestens eine Gesamtwirkung zu erwarten, die über jeder der beiden Teilwirkungen liegt. Dem gegenüber zeigen die Versuche mit 0,3 g Pyramidon und 0,1 g Luminal einen Durchschnittswert von 0,65, der unter der Pyramidonwirkung allein (im Durchschnitt 1,05) und ebenso auch unter der Luminalwirkung (im Durchschnitt 0,94) liegt. Hier ist also ein gegenseitiger Antagonismus nachweisbar: die schmerzstillende Wirkung jedes einzelnen Paarlings wird durch den anderen verringert. Daß diese Gegenwirkung des Luminals durch Herabsetzung der Dosis zwar verringert, aber nicht ganz aufgehoben wird, zeigen die Versuche mit 0,03 g Luminaletten. Hier wird die Pyramidonwirkung von 1,05 im Durchschnitt auf 0,84 im Durchschnitt herabgesetzt.

Mit diesen Versuchen ist also auch dem Pyramidon gegenüber die gleiche Verminderung der Wirkung durch Barbitursäuren festgestellt, wie sie Zeppenfeld für Antipyrin und Aspirin gefunden hatte.

Versuchsreihe D.

Pyramidon 0,3 + Luminaletten 0,03.

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,41	—	3,48	—	3,66	—	2,69	—	2,77	—
15	3,69	0,28	4,21	0,37	3,96	0,30	2,97	0,28	2,96	0,19
30	4,03	0,62	4,57	0,73	4,29	0,63	3,26	0,57	3,34	0,57
45	4,22	0,81	4,75	0,91	4,48	0,82	3,52	0,83	3,61	0,84
60	4,06	0,65	4,52	0,68	4,32	0,66	3,43	0,74	3,39	0,62
75	3,76	0,25	4,24	0,40	4,06	0,40	3,17	0,48	3,16	0,39
90	3,55	0,14	4,00	0,16	3,80	0,14	2,88	0,19	2,91	0,14
105	3,42	0,01	3,83	—0,01	3,46	—0,02	2,70	0,01	2,76	—0,01
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		3		3		1½		2	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,3			Luminaletten 0,03			Pyramidon 0,3 + Luminaletten 0,03		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
20'	1,05	125'	42'	0,15	62'	15'	0,84	105'

Versuchsreihe E.

Pyramidon 0,1 + Adalin 0,5.

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,28	—	4,04	—	2,59	—	3,25	—	2,47	—
15	3,60	0,32	4,24	0,20	2,91	0,32	3,53	0,28	2,97	0,50
30	4,05	0,77	4,48	0,44	3,14	0,55	3,74	0,49	3,50	1,03
45	4,50	**1,22**	4,80	**0,76**	3,53	0,94	3,98	**0,73**	3,71	1,24
60	4,21	0,93	4,56	0,52	3,57	0,98	3,80	0,55	3,75	**1,28**
75	4,06	0,78	4,38	0,34	3,31	0,72	3,49	0,24	3,41	0,94
90	4,00	0,72	4,23	0,19	3,15	0,56	3,38	0,13	2,97	0,50
105	3,61	0,33	4,03	—0,01	2,97	0,38	3,25	0,00	2,64	0,17
120	3,27	—0,01			2,74	0,15			2,48	0,01
135					2,60	0,01				
Zeit in Std. n. d. Frühstück	4		3		4		$2^1/_2$		3	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,1			Adalin 0,5			Pyramidon 0,1 + Adalin 0,5		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
25'	0,29	75'	11'	0,75	87'	15'	0,99	117'

Die Versuche gelten der Frage, wie sich andere Schlafmittel dem Pyramidon gegenüber verhalten. Wie Krull gezeigt hat, wirkt Adalin in der Dosis von 0,5 g deutlich analgetisch mit dem Ablesungswert von 0,75. In der Kombination mit Pyramidon 0,1 g und 0,3 g ergeben sich die Durchschnittswerte 0,99 und 1,44, während die Pyramidongabe für sich allein 0,29 bezw. 1,05 ergeben hatte. Der Gesamterfolg liegt also wesentlich höher, erreicht bei 0,1 g Pyramidon die Summe der Ablesungswerte beider Paarlinge, die bei 0,3 g Pyramidon nicht voll erreicht wird. Es ist aber dabei zu berücksichtigen, daß von einer gewissen Wirkungsstärke an die Verdoppelung der Dosis eines Mittels nicht zu einer Verdoppelung der Ablesungszahl führt, sondern die Ablesung nur um etwa 40—50% erhöht.

Versuchsreihe F.

Pyramidon 0,3 + Adalin 0,5

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,12	—	3,46	—	2,72	—	2,23	—	3,00	—
15	3,50	0,38	3,77	0,31	3,12	0,40	2,40	0,17	3,55	0,55
30	4,15	1,03	4,28	0,82	3,98	1,26	2,83	0,60	4,62	**1,62**
45	4,67	**1,55**	4,74	1,28	4,26	**1,54**	3,14	0,91	4,02	1,02
60	4,51	1,39	4,83	**1,37**	3,91	1,19	3,36	**1,13**	3,85	0,85
75	4,14	1,02	4,46	1,00	3,51	0,79	3,14	0,91	3,67	0,97
90	3,84	0,72	4,14	0,68	3,27	0,55	2,93	0,70	3,21	0,21
105	3,46	0,34	3,72	0,26	2,86	0,14	2,66	0,43	2,99	—0,01
120	3,13	0,01	3,49	0,03	2,79	0,07	2,42	0,19		
135			3,46	0,00	2,71	—0,01	2,24	0,01		
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		3		5		3½		3	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,3			Adalin 0,5			Pyramidon 0,3 + Adalin 0,5		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
20'	1,05	125'	11'	0,75	87'	15	1,44	129'

Versuchsreihe G.

Pyramidon 0,1 + Abasin 0,25

Zeit in Min. nach Einnahme	a tient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	4,14	—	4,48	—	4,10	—	3,24	—	3,80	—
15	4,25	0,11	4,70	0,22	4,45	0,35	3,36	0,11	4,20	0,40
30	4,48	**0,34**	4,91	**0,43**	4,60	**0,50**	3,72	0,48	4,45	0,65
45	4,38	0,24	4,86	0,38	4,25	0,15	3,92	**0,68**	4,50	**0,70**
60	4,20	0,06	4,73	0,25	4,15	0,05	3,61	0,37	4,16	0,36
75	4,16	0,02	4,48	0,00	4,09	—0,01	3,34	0,10	3,94	0,14
90	4,14	0,00					3,25	0,01	3,80	0,00
Zeit in Std. n. d. Frühstück	4		2½		3		5		2½	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,1			Abasin 0,25			Pyramidon 0,1 + Abasin 0,25		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
25'	0,29	75'	25'	0,11	40'	17'	0,53	84'

Wird Abasin 0,25 g allein untersucht, so zeigt sich ein kaum meßbarer Erfolg mit dem durchschnittlichen Werte von 0,11. Die Kombination mit 0,1 g Pyramidon (im Durchschnitt 0,29) und 0,3 g Pyramidon (im Durchschnitt 1,05) würde also bei Addition der Einzelablesungen Durchschnittswerte von 0,4 bzw. 1,16 erwarten lassen. Beide gefundenen Durchschnittswerte mit 0,53 bzw. 1.41 liegen beträchtlich höher. Hieraus ergibt sich eine deutliche Potenzierung der schmerzstillenden Pyramidonwirkung durch das Abasin, während in den Adalinversuchen es höchstens nur zu einer einfachen Addition gekommen war.

Versuchsreihe H.

Pyramidon 0,3 + Abasin 0,25

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,93	—	3,33	—	2,68	—	2,81	—	2,56	—
15	4,24	0,31	3,93	0,60	3,18	0,50	3,14	0,33	2,93	0,37
30	4,54	0,61	4,23	0,90	3,81	1,13	3,78	0,97	3,55	0,99
45	4,85	0,92	4,59	1,26	4,23	**1,55**	4,02	**1,21**	3,96	**1,40**
60	5,15	1,22	4,81	**1,48**	4,02	1,34	3,68	0,87	3,78	1,22
75	5,35	**1,42**	4,55	1,22	3,49	0,81	3,34	0,53	3,34	0,78
90	4,75	0,82	4,11	0,78	3,18	0,50	3,01	0,20	2,98	0,42
105	4,23	0,30	3,74	0,41	2,84	0,16	2,83	0,02	2,64	0,08
120	3,95	0,02	3,47	0,14	2,69	0,01	2,80	—0,01	2,56	0,00
135	3,92	—0,01	3,35	0,02						
Zeit in Std. n. d. Frühstück	$1^1/_2$		3		$5^1/_2$		6		3	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,3			Abasin 0,25			Pyramidon 0,3 + Abasin 0,25		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
20'	1,05	125	25'	0,11	40'	15'	1,41	126'

Versuchsreihe I.

Pyramidon 0,1 + Neodorm 0,3

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,89	—	4,01	—	2,82	—	3,19	—	3,38	—
15	4,04	0,15	4,29	0,28	3,17	0,35	3,34	0,15	3,65	0,27
30	4,26	0,37	4,45	**0,44**	3,41	**0,59**	3,56	0,37	3,80	**0,42**
45	4,28	**0,39**	4,41	0,40	3,36	0,54	3,75	**0,56**	3,69	0,31
60	4,21	0,32	4,22	0,21	3,12	0,30	3,66	0,47	3,63	0,25
75	4,08	0,19	4,12	0,11	2,97	0,15	3,45	0,26	3,49	0,11
90	3,98	0,09	4,01	0,00	2,87	0,05	3,32	0,13	3,40	0,02
105	3,87	−0,02			2,82	0,00	3,21	0,02	3,77	−0,01
Zeit in Std. n. d. Frühstück	$4^1/_2$		2		$4^1/_2$		3		5	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,1			Neodorm 0,3			Pyramidon 0,1 + Neodorm 0,3		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
25'	0,29	75'	27'	0,11	46'	15'	0,48	102'

Auch 0,3 g Neodorm für sich allein hat nach Krull eine schwache Wirkung mit dem Ablesungswert 0,11. Die Kombination mit Pyramidon 0,1 g und 0,3 g ergibt die Durchschnittswerte von 0,48 und 1,21, die beide etwas höher sind als bei der Addition der Einzelwirkungen (0,40 bzw. 1,16.) Auch hier ist also keine Wirkungsverstärkung eingetreten.

Versuchsreihe K.

Pyramidon 0,3 + Neodorm 0,3

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	3	1	2	1	2	1	2
Normal	2,86	—	3,57	—	3,42	—	2,99	—	3,26	—
15	3,05	0,19	3,77	0,20	3,66	0,24	3,19	0,20	3,45	0,19
30	3,42	0,56	4,24	0,67	4,03	0,61	3,61	0,62	3,79	0,53
45	3,67	0,81	4,60	**1,03**	4,50	1,08	3,97	0,98	4,14	0,88
60	3,89	**1,03**	4,52	0,95	4,90	**1,48**	4,29	**1,30**	4,47	**1,21**
75	3,53	0,67	4,27	0,70	4,66	1,24	4,07	1,08	4,25	0,99
90	3,35	0,49	4,01	0,44	4,30	0,88	3,81	0,82	3,97	0,71
105	3,08	0,22	3,77	0,20	3,91	0,49	3,47	0,48	3,74	0,48
120	2,88	0,02	3,59	0,02	3,68	0,26	3,21	0,22	3,51	0,25
135	2,85	—0,01			3,42	0,00	3,00	0,01	3,27	0,01
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		3		3		3		3	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0,3			Neodorm 0,3			Pyramidon 0,3 + Neodorm 0,3		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
20'	1,05	125'	27'	0,11	46'	15'	1,21	132'

Versuchsreihe L.

Pyramidon 0,2 + Novonal 0,3

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,57	—	3,85	—	3,33	—	2,91	—	3,34	—
15	3,80	0,23	4,12	0,27	3,72	0,39	3,30	0,39	3,63	0,29
30	4,08	0,51	4,28	0,63	4,13	0,80	3,78	**0,87**	4,03	0,69
45	4,52	**0,95**	4,53	0,68	4,55	**1,22**	3,63	0,72	4,12	0,78
60	4,12	0,55	4,80	**0,95**	4,15	0,82	3,40	0,49	4,41	**1,07**
75	3,81	0,24	4,42	0,57	3,67	0,34	3,14	0,23	4,05	0,69
90	3,57	0,00	4,11	0,26	3,33	0,00	3,08	0,17	3,80	0,46
105			3,86	0,01			2,90	—0,01	3,52	0,18
120									3,33	—0,01
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		$2^1/_2$		4		2		$3^1/_2$	

Durchschnittszahlen:

Pyramidon 0.3			Novonal 0,3			Pyramidon 0,3 + Novonal 0,3		
a	b	c	a	b	c	a	b	c
20'	1,05	125'	43'	0,09	52'	15'	1,01	99'

Schließlich wurde noch 0,3 g Novonal (Durchschnittswert nach Krull 0,09) mit 0,3 g Pyramidon untersucht. Der Durchschnittswert von 1,01 entspricht etwa der Pyramidonwirkung.

Versuchsreihe M.

Pyramidon 0,3

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	2,75	—	4,01	—	3,32	—	2,56	—	3,21	—
15	2,81	0,06	4,17	0,16	3,67	0,35	2,85	0,29	3,40	0,19
30	3,20	0,45	4,53	0,52	4,09	0,77	3,04	0,48	3,91	0,70
45	3,47	0,72	4,75	0,74	4,47	**0,15**	3,45	0,89	4,27	1,06
60	3,68	**0,93**	4,93	**0,92**	4,20	0,89	3,73	**1,17**	4,11	0,90
75	3,53	0,78	4,61	0,60	3,87	0,55	3,32	0,76	3,85	0,64
90	3,26	0,51	4,54	0,53	3,80	0,49	3,11	0.55	3,65	0,44
105	2,94	0,19	4,33	0,32	3,64	0,32	2,81	0,15	3,37	0,16
120	2,76	0,01	4,16	0,15	3,46	0,04	2,57	0,01	3,23	0,02
135			4,01	0,00	3,33	0,00				
Zeit in Std. n. d. Frühstück	3		2		4		3		3	

Versuchsreihe N.

Pyramidon 0,1

Zeit in Min. nach Einnahme	Patient I		II		III		IV		V	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	3,08	—	3,60	—	3,24	—	2,99	—	3,02	—
15	3,13	0,05	3,78	0,18	3,39	0,15	3,05	0,07	3,19	0,17
30	3,22	0,14	3,93	**0,33**	3,59	**0,35**	3,13	0,15	3,34	**0,32**
45	3,31	**0,23**	3,78	0,18	3.54	0,30	3,21	**0,23**	3,26	0,24
60	3,26	0,18	3,61	0,01	3,39	0,15	3,08	0,10	3,11	0,09
75	3,15	0,07			3,25	0,01	2,99	0,00	3,02	0,00
90	3,09	0,01								
Zeit in Std. n. d. Frühstück	$4^1/_2$		4		5		$3^1/_2$		$4^3/_4$	

Uebersichtstabelle.

Patient		A	B	C	D	E	F	G	H	J
	a	25'	15'	20'	15'	15'	15'	25'	15'	20'
I	b	0,51	—0,92	0,51	0,81	1,22	1,55	0,34	1,42	0,39
	c	105'	135'	90'	105'	120'	120'	90'	135'	105'
	a	15'	15'	20'	15'	15,	15'	15'	15'	15'
II	b	0,82	—0,93	0,55	0,91	0,76	1,37	0,43	1,48	0,44
	c	105'	105'	75'	105'	105'	135'	75'	135'	90'
	a	25'	15'	20,	15'	15'	15'	15'	15'	15'
III	b	0,39	—1,19	0,82	0,82	0,98	1,54	0,50	1,55	0,59
	c	90'	105'	90'	105'	135'	135'	75'	120'	10 5
	a	15'	25'	30'	15'	15'	15'	20'	15'	20'
IV	b	0,86	—0,56	0,67	0,83	0,73	1,13	0,68	1,21	0,56
	c	105'	105'	90'	105'	105'	135'	90'	120'	105'
	a	15'	20'	25'	15'	15'	15'	15'	15'	15'
V	b	0,74	—1,10	0,72	0,84	1,28	1,62	0,70	1,40	0,42
	c	90'	135'	75'	105'	120'	105'	90'	120'	105'

Patient		K	L	M	N
	a	15'	15'	25'	40'
I	b	1,03	0,95	0,93	0,23
	c	135'	90'	120'	90'
	a	15'	15'	20'	15'
II	b	1,03	0,95	0,92	0,33
	c	120'	105'	135'	60'
	a	15'	15'	15'	20'
III	b	1,44	1,22	1.15	0,35
	c	135'	90'	135'	75'
	a	15'	15'	15'	40'
IV	b	1,30	0,87	1,17	0,23
	c	135'	105'	120'	75'
	a	15'	15'	15'	20'
V	b	1,21	1,07	1,06	0,32
	c	135'	120'	120'	75'

Zeichen-Erklärung:

A = Pyramidon 0,3 + Veronal 0,25
B = „ 0,1 + Veronal 0,25
C = „ 0.3 + Luminal 0,1
D = „ 0,3 + Luminaletten 0,03
E = „ 0,1 + Adalin 0,5
F = „ 0,3 + Adalin 0,5
G = „ 0,1 + Abasin 0,25
H = „ 0,3 + Abasin 0,25
J = „ 0,1 + Neodorm 0,3
K = „ 0,3 + Neodorm 0,3
L = „ 0,3 + Novonal 0,3
M = „ 0,3
N = „ 0,1

a = Eintritt der Wirkung
b = Maximum der Wirkung
c = Ende der Wirkung

Patient: I, II, III, IV und V siehe Seite 9

Mittelwerte.

	Eintritt	Maximum	Ende der Wirkung
Pyramidon 0,3 + Veronal 0,25	19'	0,66	100'
Veronal 0,25	0'	0	0'
Pyramidon 0,3	20'	1,05	126'
Pyramidon 0,1	25'	0,29	75'
Pyramidon 0,1 + Veronal 0,25	15'	—0,83	117'
„ 0,1 + Abasin 0,25	17'	0,53	84'
„ 0,3 + Abasin 0,25	15'	1,41	126'
Abasin 0,25	25'	0,11	40'
Pyramidon 0,1 + Adalin 0,5	15'	0,99	117'
„ 0,3 + Adalin 0,5	15'	1,44	129'
Adalin 0,5	11'	0,75	87'
Pyramidon 0,1 + Neodorm 0,3	15'	0,48	102'
„ 0,3 + Neodorm 0,3	15'	1,21	135'
Neodorm 0,3	27'	0,11	46'
Pyramidon 0.3 + Luminal 0,1	25'	0,65	85'
„ 0,3 + Luminaletten 0,003	15'	0,84	105'
Luminal 0,1	40'	0,94	135'
Luminaletten 0,03	20'	1,05	125'
Pyramidon 0,3 + Novonal 0,3	15'	1,01	99'
Novonal 0,3	43'	0,09	52'

Zusammenfassung.

Die Versuchsergebnisse bestätigen den von Zeppenfeld erhobenen Befund, nach dem die Barbitursäuren die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika deutlich herabsetzen. Die Stärke der Herabsetzung hängt von dem Mischungsverhältnis ab. Bei im Verhältnis geringen Anteil der Barbitursäuren bleibt der Gesamteffekt nur im geringen Maße hinter der Pyramidonwirkung zurück. Besonders hervorzuheben sind die Versuche mit Luminal und Pyramidon, die eine gegenseitige erhebliche Herabsetzung der analgetischen Wirkung zeigen. Im Gegensatz zu den Barbitursäuren stehen einige andere Hypnotika, von denen in der vorliegenden Arbeit Abasin, Adalin, Neodorm und Novonal untersucht wurden. In keinem Fall tritt dabei eine Herabsetzung der Pyramidonwirkung ein. Während der Novonalzusatz auf die Pyramidonwirkung ohne Einfluß ist und das an sich schmerzstillende Adalin zu einer Gesamtwirkung führt, welche die Summe der Einzelwirkungen etwa erreicht, kommt es bei dem Zusatz von Neodorm und ganz besonders stark von Abasin zu einer Potenzierung der schmerzstillenden Pyramidonwirkung. Für diese beiden letzten Arzneigemische allein gilt also die Bürgi'sche Regel.

Lebenslauf.

Am 21. Februar 1912 wurde ich als Sohn des Rektors Wilhelm Niggeschmidt und seiner Ehefrau Hedwig, geborene Kröger, zu Dortmund-Marten geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich das Staatliche Gymnasium zu Dortmund, das mir Ostern 1932 das Reifezeugnis verlieh. Anschließend studierte ich Zahnmedizin. In Münster bestand ich Herbst 1933 das zahnärztliche Vorexamen mit „sehr gut" und Herbst 1935 das zahnärztliche Staatsexamen mit „sehr gut".